

Mestrado Integrado em Medicina

Incidentalomas da glândula Suprarrenal

Miguel Leandro da Torre Souto

M

2018



Incidentalomas da glândula Suprarrenal

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Estudante: Miguel Leandro da Torre Souto

E-mail: mltsouto@hotmail.com

Orientadora: Maria Helena Ramos

Professora Associada Convidada, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduada Sénior do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e
Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto

Coorientadora: Isabel Mangas Palma

Professora Auxiliar Convidada, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e
Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto

Maio de 2018

Incidentalomas da glândula Suprarrenal

Estudante: Miguel Leandro da Torre Souto

Miguel Leandro da Torre Souto

Orientadora: Maria Helena Ramos

Maria Helena Ramos

Coorientadora: Isabel Mangas Palma

Isabel Mangas Palma

Maio de 2018

Resumo

Os incidentalomas da glândula Suprarrenal são tumores, geralmente assintomáticos, localizados nessa glândula, descobertos incidentalmente no decurso do estudo imagiológico de queixas/patologias aparentemente não relacionadas com a Suprarrenal. Normalmente, só os tumores com diâmetro igual ou superior a 1 cm são considerados incidentalomas.

O envelhecimento da população associado à crescente utilização de técnicas imagiológicas, leva a que estes achados incidentais sejam relativamente frequentes na prática clínica.

Em diversas séries de doentes, verifica-se que a maioria dos incidentalomas da Suprarrenal é benigna (adenomas) e não funcionante (ou seja, não produtor de hormonas). Contudo, os tumores malignos e os funcionantes têm de ser identificados através de estudos bioquímicos e imagiológicos, pois necessitam de intervenções terapêuticas específicas. Portanto, de modo a orientar o tratamento e/ou seguimento destes doentes, deve ser sempre determinado se o tumor produz hormona(s) e o seu risco de malignidade.

Em 2016, foram publicadas as novas recomendações (Clinical Practice Guideline) da European Society of Endocrinology (ESE) elaboradas em colaboração com a European Network for the Study of Adrenal Tumors. Estas *guidelines* procuram sistematizar a abordagem, por vezes complexa, dos doentes com incidentalomas da Suprarrenal, definindo o modo de avaliação do risco de malignidade dos tumores, a sua funcionalidade, as circunstâncias em que é apropriado realizar adrenalectomia e como realizar o seguimento dos doentes.

Com a realização deste trabalho pretende-se fazer um enquadramento teórico sobre os incidentalomas da Suprarrenal, sendo a revisão bibliográfica efetuada com base em artigos relevantes em Inglês, publicados entre Janeiro de 2014 e Março de 2018 e encontrados através de pesquisa na base de dados “Pubmed” pela expressão “adrenal incidentaloma”, bem como outros artigos mais antigos citados por estes. Pretende-se também enfatizar as novas recomendações da ESE. A apresentação de um caso clínico no final permite a demonstração da aplicação destas *guidelines* na prática clínica, bem como a consolidação do conhecimento relativo a esta temática.

Palavras-chave: incidentaloma da glândula suprarrenal, neoplasias da glândula suprarrenal, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, feocromocitoma

Abstract

The incidentalomas of the adrenal gland are tumors, usually asymptomatic, located in that gland, incidentally discovered during the imaging study of complaints/pathologies seemingly not related with the adrenal gland. Commonly, only tumors with a diameter equal or bigger than 1 cm are considered incidentalomas.

Populational ageing combined with the increasing use of medical imaging, makes these incidental findings frequent in the clinical practice.

In various case series, the majority of adrenal incidentalomas are benign (adenomas) and nonfunctioning (doesn't produce hormones). However, malignant and functioning tumors must be identified by imaging and biochemical studies, because they need specific therapeutic interventions. Therefore, to guide the treatment and/or follow-up, it should always be determined if the tumor produces hormone(s) and its malignancy risk.

In 2016, were published the new guidelines (Clinical Practice Guideline) from the European Society of Endocrinology (ESE) made in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. These guidelines seek to systematize the complex approach to the patients with adrenal incidentalomas, defining the method to assess the risk of malignancy of the tumors, their functionality, when it's appropriate to do an adrenalectomy and how to do the follow-up of these patients.

With this paper we intend to do a theoretical review about the adrenal incidentalomas, being the bibliographic review based on relevant articles in English, published between January of 2014 and March of 2018 found on the "Pubmed" database by searching the expression "adrenal incidentaloma", as well as older articles cited by these newer ones. The new ESE guidelines were emphasized. The presentation of a clinical case at the end allows the demonstration of the application of these guidelines in the clinical practice as well as the consolidation of the knowledge about this theme.

Keywords: adrenal incidentaloma, adrenal gland neoplasms, Cushing syndrome, hyperaldosteronism, pheochromocytoma

Lista de abreviaturas

ACEW – Absolute Contrast Enhancement Washout

ACTH – Hormona Adrenocorticotrófica

ASR – Adrenal-to-Spleen Ratio

CRH – Hormona Libertadora da Corticotrofina

DM – Diabetes Mellitus

ESE – European Society of Endocrinology

ESECPG – European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline

FSH – Hormona Foliculostimulante

GH – Hormona do Crescimento

HAC – Hiperplasia Adrenal Congénita

HHS – Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

HTA – Hipertensão Arterial

LH – Hormona Luteinizante

PSAC – Possível Secreção Autónoma de Cortisol

RAR – Rácio Aldosterona/Renina

RCEW – Relative Contrast Enhancement Washout

SII – Signal-Intensity Index

RM – Ressonância Magnética

SAC – Secreção Autónoma de Cortisol

SR – Glândula Suprarrenal

TC – Tomografia Computorizada

TEP – Tomografia por Emissão de Positrões

UH – Unidades de Hounsfield

Lista de tabelas

Tabela I – Etiologia e frequência relativa dos incidentalomas da Suprarrenal

Tabela II – Características clínicas da Síndrome de Cushing

Tabela III – Resultado do estudo analítico do doente

Lista de figuras

Figura 1 – Anatomofisiologia da Suprarrenal

Figura 2 – Algoritmo de abordagem ao incidentaloma da Suprarrenal

Figura 3 – Imagens da TC pulmonar do doente que permitiram identificar os incidentalomas da Suprarrenal

Índice

Introdução.....	1
Objetivos e metodologia	3
Epidemiologia.....	4
Etiologia.....	5
Importância clínica dos incidentalomas da Suprarrenal	7
Abordagem diagnóstica	9
Avaliação de excesso hormonal	9
Hiper cortisolismo	9
Feocromocitoma	10
Hiper aldosteronismo.....	10
Outras situações.....	11
Avaliação do risco de malignidade.....	12
Tomografia Computorizada (TC)	12
Ressonância Magnética (RM).....	13
Medicina Nuclear	14
Biópsia	15
Abordagem terapêutica	16
Seguimento	18
Caso clínico.....	19
Discussão.....	21
Anexos.....	23
Tabela I - Etiologia e frequência relativa dos incidentalomas da Suprarrenal.....	23
Tabela II - Características clínicas da Síndrome de Cushing.....	24
Tabela III – Resultado do estudo analítico do doente.....	25
Figura 1 - Anatomofisiologia da Suprarrenal.	26
Figura 2 - Algoritmo de abordagem ao incidentaloma da Suprarrenal.	27
Figura 3 - Imagens da TC pulmonar do doente que permitiram identificar os incidentalomas da Suprarrenal.....	28
Bibliografia	30

Introdução

O incidentaloma da Suprarrenal (SR) é definido como um tumor/lesão descoberto incidentalmente nesse órgão, no decurso do estudo imagiológico de queixas/patologias aparentemente não relacionadas com a SR. Habitualmente, só os tumores com diâmetro igual ou superior a 1 cm são considerados incidentalomas. Devido à sua elevada e crescente prevalência, bem como ao risco de malignidade e de produção hormonal excessiva (tumores funcionantes), têm considerável importância na prática clínica ¹.

A descoberta de tumor(es) na SR em doentes com patologia hereditária conhecida que predispõe a esses tumores, não faz parte da definição de incidentaloma. Igualmente, a descoberta de tumor(es) na SR na avaliação de um doente com patologia maligna extra-adrenal conhecida não encaixa na definição mais restrita de incidentaloma contudo, pela sua prevalência na prática clínica, as metástases são frequentemente consideradas como possível etiologia dos incidentalomas da SR ¹.

A SR é uma glândula endócrina, bilateral, localizada sobre o polo superior dos rins. Encontra-se organizada em duas porções, a medula no interior da glândula e o córtex a rodeá-la ².

O córtex subdivide-se em 3 porções; a mais externa é a zona glomerulosa que produz essencialmente mineralocorticoides (o mais importante é a aldosterona), seguidamente a zona fasciculada produz sobretudo glicocorticoides (o mais importante é o cortisol) e a zona reticular, a camada mais interna do córtex, secreta alguns androgénios como a DHEA (ver Figura 1) ².

A medula contém células cromafins, derivadas da crista neural, que podem, por estimulação do Sistema Nervoso, libertar catecolaminas como a noradrenalina e a adrenalina para a corrente sanguínea ^{2,3}.

A regulação da produção de cortisol é feita pelo eixo hipotálamo-hipófise-SR (HHS). O hipotálamo liberta CRH em resposta a diversas situações de stress, hormona essa que posteriormente estimula os corticotrofos localizados na hipófise anterior a libertar ACTH, que vai então estimular a zona fasciculada do córtex da SR a libertar cortisol ².

O cortisol exerce retrocontrolo negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, inibindo a libertação de CRH e ACTH, diminuindo assim a libertação de cortisol pela SR e mantendo os seus níveis num valor homeostático. A concentração de cortisol sanguíneo

segue um ritmo circadiano, com valor mais elevado durante a manhã, que se reduz ao longo do dia até atingir uma concentração sanguínea baixa durante a noite ².

A produção de aldosterona depende do eixo renina-angiotensina-aldosterona. A renina, libertada pelas células justaglomerulares renais, cliva o angiotensinogénio em angiotensina I, que posteriormente é clivada pela enzima conversora da angiotensina em angiotensina II que estimula a zona glomerulosa do córtex da SR a libertar aldosterona. Este eixo é fundamental no controlo da pressão sanguínea e no equilíbrio hidroeletrólítico ².

Objetivos e metodologia

O objetivo da realização deste trabalho consiste em fazer um enquadramento teórico sobre o conhecimento atual relativo aos incidentalomas da SR, nomeadamente a sua epidemiologia, etiologia, importância clínica e abordagens diagnóstica e terapêutica.

Para isto, foi efetuada uma revisão bibliográfica com base em artigos redigidos em Inglês, publicados entre Janeiro de 2014 e Março de 2018 e encontrados através de pesquisa na base de dados “Pubmed” pela expressão “adrenal incidentaloma”. Os artigos relevantes foram selecionados com base no seu título e na leitura do resumo. Outros artigos mais antigos (anteriores a 2014) citados por estes, mas relevantes para o trabalho, foram também utilizados.

Pretende-se também enfatizar as novas recomendações (Clinical Practice Guideline) da European Society of Endocrinology (ESE), publicadas em 2016, que procuram sistematizar a abordagem dos doentes com incidentalomas da SR.

A apresentação de um caso clínico no final permite a demonstração da aplicação destas recomendações da ESE na prática clínica, bem como a consolidação do conhecimento relativo a esta temática. Foi consultado o Processo Clínico de um doente selecionado da Consulta Externa de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto, tendo sido obtida aprovação pela Comissão de Ética.

Epidemiologia

Com o desenvolvimento das técnicas imagiológicas de alta resolução e a sua crescente utilização na prática clínica (sobretudo tomografia computadorizada (TC) abdominal), bem como com o envelhecimento populacional, a prevalência dos incidentalomas da SR tem aumentado ⁴⁻⁶.

A prevalência estimada varia consoante os estudos, dependendo da origem dos dados (autópsias, peças cirúrgicas ou estudos imagiológicos), das populações analisadas, dos critérios de tamanho usados para definir a presença de incidentalomas e da dificuldade em diferenciar hiperplasia adrenal de pequenos adenomas ^{4,5}.

Nas séries de autópsia, a prevalência média é de 2,3% (entre 1 e 8,7%), sem diferença significativa entre os sexos, aumentando com a idade pois é inferior a 1% nos indivíduos com menos de 30 anos mas atinge 7 a 10% nos que têm mais de 70 anos de idade ⁴.

Em séries imagiológicas de TC, publicados entre 1982 e 1994, a prevalência média é de 0,64% (entre 0,35 e 1,9%)⁴, possivelmente uma subestimativa devido à utilização de aparelhos de TC mais antigos. Estudos mais recentes (2006-2014), em que houve utilização de TC de alta resolução, relatam prevalências entre 1,86 e 4,5%, já mais próximo das encontradas nas séries de autópsias ^{5,7-10}. Verifica-se igualmente aumento da prevalência com a idade, com a incidência máxima entre a 5ª e a 7ª décadas de vida, sendo a idade média ao diagnóstico de 55 anos ⁴.

Ao contrário do que ocorria nas séries de autópsias, verificou-se uma prevalência nas mulheres 1,3 a 1,5 vezes superior à dos homens. A explicação avançada é que isto se deverá à maior utilização de exames imagiológicos abdominais por parte das mulheres⁴. Alguns estudos mais recentes não revelaram estas diferenças de género ^{5,7}.

Dos casos de tumores da SR, 50 a 60% foram descritos na glândula direita, 30 a 40% na esquerda e 10 a 15% bilateralmente. Uma explicação possível é a elevada utilização de ecografia, que é menos eficiente que a TC na deteção de tumores da SR esquerda, uma vez que nas séries de autópsias e de TC não se encontra esta lateralização dos achados ⁴.

O diâmetro médio dos incidentalomas era de cerca de 3 cm ⁴, sendo que os estudos mais recentes indicam diâmetros médios inferiores (1,55 a 2,3 cm) ^{7,9,10}.

Etiologia

Os incidentalomas da SR podem ser lesões benignas ou malignas, funcionantes ou não funcionantes, com origem possível em diferentes locais da glândula (ver Tabela I).

A maioria dos tumores tem origem no córtex da SR, sendo os adenomas (lesões benignas) não funcionantes os mais frequentes. Quanto aos adenomas funcionantes, mais frequentemente secretam cortisol ou aldosterona, sendo que os produtores de androgénios e estrogénios são mais raros ^{1,11,12}.

O carcinoma adrenocortical é bem menos comum e representa as neoplasias malignas que têm origem cortical. Associa-se a mau prognóstico (sobrevivência aos 5 anos de 38%), é 1,8 vezes mais frequente na mulher e cerca de 42% são funcionantes (destes, 55% produzem cortisol, 15% androgénios, 10 % aldosterona e 20% misto) ¹³.

A hiperplasia adrenocortical é habitualmente bilateral e pode ser classificada como ACTH-dependente ou ACTH-independente ¹⁴. Nos casos de hiperplasia adrenocortical ACTH-dependente, o aumento dos níveis de ACTH leva a hiperplasia do córtex da SR, habitualmente difusa sem padrão nodular. Isto pode ser devido a: aumento da libertação de ACTH pela hipófise em resposta a uma baixa concentração de cortisol por defeito congénito na esteroidogénese (Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) – defeito enzimático autossómico recessivo), ACTH proveniente de um tumor hipofisário (Doença de Cushing), secreção ectópica tumoral de ACTH (mais frequentemente em tumores do pulmão) ou tumor produtor de CRH (raro) ¹⁴⁻¹⁷.

Os casos de hiperplasia adrenocortical bilateral ACTH-independente, mais raros, podem ser classificados como macro ou micronodulares conforme o diâmetro dos nódulos presentes (>1 ou <1cm, respetivamente) ^{14,15,18}.

Os tumores de origem medular são menos comuns que os corticais, sendo que dos medulares, o mais importante é o feocromocitoma, tumor derivado de células cromafins, produtor de catecolaminas e com potencial de malignização (cerca de 10% têm comportamento maligno). Não existem ainda marcadores moleculares ou histológicos adequados para determinar se o feocromocitoma é ou não maligno, consequentemente, a malignidade é definida pela presença de metástases (células cromafins em locais onde não se encontram habitualmente presentes) ^{3,19,20}.

A metastização adrenal pode ocorrer em qualquer tipo de cancro, sendo mais frequentemente implicados os do pulmão, mama, rim, tubo digestivo, melanoma e linfoma ²¹⁻²³.

A frequência com que são identificadas metástases como sendo a causa do incidentaloma da SR varia muito, consoante a proporção de doentes com cancro que participa nos estudos. Numa série de autópsias de doentes que morreram com cancro, a percentagem que apresentava metastização adrenal foi de 27% ²¹. Em doentes com cancro extra-adrenal submetidos a adrenalectomia por descoberta de tumor da SR, o estudo da peça cirúrgica revelou que se tratava de metástases em 48% dos casos ²². Num estudo em que os indivíduos com diagnóstico de cancro foram excluídos, a prevalência de incidentalomas da SR por metástases foi 0% ²⁴. Quando, nas séries imagiológicas, os doentes com cancro não são excluídos, na globalidade, a prevalência de metástases na SR é de cerca de 2 a 5% ^{1,4}.

Outras etiologias benignas menos comuns para os incidentalomas da SR são possíveis, nomeadamente as seguintes: mielolipoma que é um tumor geralmente não funcionante, constituído por tecido adiposo diferenciado com regiões de tecido hematopoiético ²⁵; quistos da SR, mais comuns na mulher, habitualmente unilaterais e do subtipo endotelial ²⁶ e hemorragia/hematoma na SR que pode ter origem traumática, espontânea ou associada a anticoagulação ¹².

Nas séries cirúrgicas, a prevalência de lesões malignas e funcionantes encontra-se sobrestimada, pois os doentes que são sujeitos a cirurgia são os que apresentam incidentalomas da SR com características suspeitas ¹².

Importância clínica dos incidentalomas da Suprarrenal

Os adenomas são tumores benignos, representam a grande maioria das lesões classificadas como incidentalomas da SR e normalmente são não funcionantes ⁴.

Dos adenomas funcionantes, os produtores de cortisol são os mais frequentes (12% dos adenomas) e representam cerca de 12% das causas de síndrome de Cushing endógena. Por definição, no que concerne aos incidentalomas da SR, na maioria dos casos condicionam uma síndrome de Cushing subclínica (também conhecida como hipercortisolismo subclínico ou secreção autónoma de cortisol – em inglês, *autonomous cortisol secretion* - subclínica), ou seja, sem os sinais típicos (ver Tabela II), sobretudo os de carácter catabólico (miopatia e fragilidade cutânea) ^{1,15,27}. Com a aplicação de critérios mais sensíveis, a prevalência de adenomas com produção aumentada de cortisol pode variar entre 30 a 50% ⁴.

Estes doentes com incidentalomas produtores de cortisol em baixo grau apresentam maior risco de osteoporose, fraturas ósseas e pior qualidade óssea ^{28–31}; maior prevalência de DM, HTA, dislipidemia, obesidade, aterosclerose e de eventos adversos cardiovasculares ^{31–35}; aumento da mortalidade, sobretudo à custa de infeções e patologia aterosclerótica ^{36–38}. Doentes com incidentalomas bilaterais apresentam mais frequentemente hipercortisolismo subclínico e maior prevalência de osteoporose mas prevalência semelhante quanto às restantes comorbilidades ^{39,40}.

Mesmo os adenomas considerados como não funcionantes produzem efeitos clínicos relevantes, como o aumento da incidência de HTA, resistência à insulina, dislipidemia, agravamento de marcadores de doença cardiovascular (como a espessura íntima-média carotídea e alterações ecocardiográficas) ^{41–48}. Os doentes com cortisol no limite superior do normal são os mais afetados, sugerindo assim uma relação entre um continuum de hipercortisolismo e o aumento do risco metabólico e cardiovascular ^{1,38,41–43,48}.

Adenomas produtores de aldosterona podem causar hiperaldosteronismo primário e cursar com HTA associada ou não a hipocaliemia (a maioria dos doentes apresenta HTA normocalémica), verificando-se aumento da incidência de eventos cardio-cerebrovasculares, DM e síndrome metabólica, quando comparados com doentes com HTA essencial, sugerindo efeito deletério intrínseco da aldosterona parcialmente independente dos níveis da tensão arterial ^{49,50,27}.

Outras lesões benignas como o mielolipoma ou quistos da suprarrenal podem tornar-se clinicamente aparentes se tiverem um volume elevado e/ou ocorrer hemorragia, provocando dor ^{12,25}.

O feocromocitoma, para além do seu potencial de malignização, produz catecolaminas que vão ter implicações clínicas. A apresentação clínica é muito variável, desde o doente ser assintomático (cerca de 25% são descobertos como incidentalomas da SR) até à apresentação de paroxismos sintomáticos com cefaleias, hipersudorese, palpitações, ansiedade, HTA, náuseas e hiperglicemia, podendo ocasionalmente haver hipotensão ortostática ^{3,19,27}.

Estes episódios de hiperestimulação catecolaminérgica podem ser desencadeados por estímulos como a manipulação cirúrgica, a alimentação, fármacos (como a metoclopramida, antidepressivos tricíclicos, agentes de contraste...), entre outros. A mortalidade cardiovascular destes doentes encontra-se aumentada, nomeadamente por enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas e morte súbita, acidente cerebrovascular, crises hipertensivas e aneurisma dissecante da aorta ^{3,19,27}.

Tumores malignos como metástases e carcinoma adrenocortical são clinicamente importantes dado o seu prognóstico sombrio. O carcinoma adrenocortical tem a particularidade de ser produtor de hormonas em cerca de 42% dos casos, podendo haver, por exemplo, síndrome de Cushing, para além de possíveis sintomas provocados pelo efeito de massa como dor abdominal ou os que advêm de quase todos os processos neoplásicos malignos como a astenia e perda ponderal ^{13,27}.

Abordagem diagnóstica

Com o avanço tecnológico e a maior disponibilidade de exames de diagnóstico imagiológico, os médicos são confrontados cada vez mais na sua prática clínica com a problemática dos incidentalomas, nomeadamente os da SR que são dos mais frequentes. Houve então necessidade de criar protocolos de atuação para assegurar que os doentes são tratados de forma adequada. Um destes protocolos é o European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline (ESECPG), publicado em 2016.

De modo a orientar convenientemente estes doentes, é necessário determinar o status funcional e o risco de malignidade dos incidentalomas da SR.

Antes de mais, é indicado realizar a história clínica e o exame físico à procura de sinais ou sintomas de excesso hormonal ou de doença maligna (atrás descritos na secção “Importância clínica dos incidentalomas da Suprarrenal”) que tenham passado despercebidos ²⁷.

Avaliação de excesso hormonal

Como já referido, a maioria dos incidentalomas da SR são adenomas não funcionantes. Contudo, segundo a ESECPG, deve ser sempre realizada avaliação da funcionalidade ¹.

Esta avaliação hormonal é importante mas por vezes difícil e controversa devido a variações hormonais decorrentes do ritmo circadiano, interações medicamentosas ou características individuais como a idade e o sexo do doente, dificuldades técnicas na determinação, bem como diferentes valores de corte propostos ¹.

Hipercortisolismo

Dos adenomas funcionantes, os mais comuns são os produtores de cortisol. É recomendado a todos os doentes, de modo a determinar a presença de produção excessiva de cortisol, a realização do teste de supressão com 1 mg de dexametasona, que deve ser interpretado como um continuum de excesso de produção de cortisol. Portanto, níveis de cortisol ≤ 50 nmol/L ($\leq 1,8$ µg/dL) neste teste de supressão com dexametasona devem ser considerados normais, de 51 a 138 nmol/L (1,9–5 µg/dL) como “possível secreção autónoma de cortisol” (PSAC) e valor > 138 nmol/L (> 5 µg/dL) deve ser considerado como evidência de “secreção autónoma de cortisol” (SAC) ^{1,38}.

Podem ser realizados outros testes confirmatórios de hipercortisolismo como a determinação do cortisol na urina de 24 horas ou o cortisol salivar noturno. No caso destes testes serem positivos, deve ter-se em conta que patologias como depressão, alcoolismo, obesidade ou DM mal controlada podem também cursar com níveis

elevados de cortisol. Fármacos como os anticoncepcionais com estrogénios e alguns anticonvulsivantes podem igualmente alterar os resultados dos testes ³⁸.

A medição da concentração da ACTH deve ser realizada quando é equacionada cirurgia para remoção de adenoma, de modo a confirmar que se trata de hipercortisolismo ACTH-independente, ou seja, o excesso de cortisol deve-se não a estimulação adrenal por parte da ACTH mas sim produção autónoma por parte do adenoma, refletindo-se num baixo nível sanguíneo de ACTH ^{1,38}.

Devido a diferentes patologias associadas ao hipercortisolismo, os doentes com PSAC ou SAC devem ser rastreados para HTA e DM, sendo depois tratados adequadamente se presentes. Nos doentes com SAC devem ser pesquisadas fraturas vertebrais assintomáticas e tratar osteoporose, se existir. A progressão destes doentes com hipercortisolismo subclínico para síndrome de Cushing clássica é rara ¹.

Feocromocitoma

Igualmente, o feocromocitoma também deve ser sempre excluído. Assim, está recomendada que seja sempre realizada a determinação de metanefrinas livres no plasma (com o doente em decúbito durante a colheita de sangue) ou metanefrinas fracionadas na urina de 24 horas. As metanefrinas são marcadores atrativos pois são metabolitos das catecolaminas produzidos continuamente, de forma independente da libertação de catecolaminas pelo feocromocitoma que muitas vezes é episódica ^{1,3}.

No caso de a análise mostrar aumento das metanefrinas, sobretudo nas situações em que a sua concentração se situa próximo dos valores de corte definidos pelo laboratório (< 3 vezes esse valor), a repetição da determinação das metanefrinas pode ser considerada, tendo em atenção que se deve suspender fármacos interferentes (como o paracetamol ou antidepressivos tricíclicos) e deixar passar situações de stresse fisiológico como doença aguda. Outras análises, como a determinação da cromogranina, podem ajudar no diagnóstico. O método confirmatório é o teste de supressão com clonidina ³.

Hiperaldosteronismo

Nos doentes com HTA ou hipocaliemia está recomendada a exclusão de hiperaldosteronismo primário (tumor adrenal produtor de aldosterona) com a determinação da razão aldosterona/renina (RAR) ¹. O valor de corte mais usado, acima do qual se considera como indício de hiperaldosteronismo, é um rácio da concentração plasmática de aldosterona (em ng/dL) sobre a atividade da renina plasmática (em ng/mL/hora) de 30 ⁵⁰. Se utilizada a concentração da renina ativa (também chamada de “concentração da renina direta”; em ng/L), que tem excelente correlação com a atividade

plasmática da renina e a vantagem de facilitar a estandardização e o processamento analíticos, o valor de corte para o RAR recomendado é de 5,7 (mas pouco consensual pois ainda é relativamente recente) ⁵⁰⁻⁵².

Diversos fatores como fármacos (por exemplo, diuréticos ou anti-inflamatórios) ou características individuais (como idade avançada, gravidez, disfunção renal) podem interferir na determinação da RAR, podendo a análise ser repetida se estivermos na presença destes fatores ou se o resultado inicial for inconclusivo ⁵⁰.

Deve ser realizado um ou mais teste(s) confirmatório(s), podendo ser dispensável se o doente apresentar hipocaliemia, renina plasmática não doseável e aldosterona > 20 ng/dL (550 pmol/L). Os quatro testes mais comuns são a sobrecarga oral de sódio, teste com infusão de soro fisiológico, teste com captopril ou com fludrocortisona, sendo que sugerem hiperaldosteronismo primário quando a aldosterona não é adequadamente suprimida ⁵⁰.

Quando o tratamento cirúrgico é considerado, deve ser realizado cateterismo das veias suprarrenais de modo a determinar se a doença é bilateral ou unilateral. Nos doentes com < 35 anos, hipocaliemia, marcado excesso de aldosterona (> 30 ng/dL) e lesão unilateral da SR com características imagiológicas de adenoma, pode ser dispensada a realização deste exame ⁵⁰.

Outras situações

Na presença de incidentalomas bilaterais, a abordagem diagnóstica é igual à dos outros doentes, acrescentando a medição da 17-hidroxiprogesterona sérica de modo a excluir HAC ¹.

Se o doente apresentar sinais ou sintomas de excesso de androgénios (como hirsutismo, acne, oligomenorreia) ou estrogénios (como ginecomastia) ou se a lesão da SR tiver características imagiológicas sugestivas de carcinoma adrenocortical, devem ser medidos os níveis de hormonas sexuais e precursores esteroides; isto porque é raro que os incidentalomas produtores de hormonas sexuais sejam adenomas, sendo a maioria destes casos carcinomas adrenocorticais ^{1,12,53}.

A chamada imagiologia funcional também pode ajudar a prever se um incidentaloma é ou não funcionante. Por exemplo, a utilização de TEP com ¹¹C-metomidato é um método promissor alternativo à colheita de sangue das veias suprarrenais na definição de lateralidade nos casos de hiperaldosteronismo primário, ao detetar preferencialmente os tumores produtores de aldosterona ⁵⁴. Outro exemplo é a maior probabilidade de hipercortisolismo se o adenoma revelar, na técnica de desvio

químico na RM (a ser discutida na próxima secção), os parâmetros $ASR > 0,245$ e $SII < 78,37$ ⁵⁵.

Avaliação do risco de malignidade

A avaliação do risco de malignidade é habitualmente feita com base nas características imagiológicas dos tumores. A ecografia é pouco utilizada para este fim pois a sua sensibilidade é inferior à TC e a avaliação por Doppler não permite a diferenciação adequada entre massas benignas e malignas ^{56,57}. A ecografia com utilização de contraste mostra resultados dispares conforme os estudos, mostrando-se alguns deles potencialmente promissores ⁵⁸⁻⁶⁰.

Tomografia Computorizada (TC)

Segundo a ESECPG, o método recomendado para a aferição inicial do risco de malignidade é a TC não contrastada. Frequentemente os adenomas são ricos em lípidos intracelulares, logo apresentam atenuação tecidular (medida em Unidades de Hounsfield) baixa e homogénea ⁶¹. O valor de corte mais habitualmente referido e recomendado é de 10 UH, oferecendo uma especificidade de 98% mas uma sensibilidade de 71% ⁶²; portanto, cerca de 29% dos adenomas são pobres em lípidos, logo têm atenuação superior a 10 UH, dificultando a sua distinção com não-adenomas que têm valores de atenuação habitualmente igualmente superiores ⁶³.

Para colmatar este problema, para além do valor da atenuação do tumor na TC sem contraste ($UH_{s/c}$), pode ser injetado contraste e avaliar a atenuação tumoral máxima (UH_{max} ; cerca de 60 segundos após injeção) e após cerca de 10 a 15 minutos ($UH_{10/15min}$). Calculam-se então os índices *Relative Contrast Enhancement Washout* ($RCEW = 100 \times (UH_{max} - UH_{10/15min}) / HU_{max}$) e *Absolute Contrast Enhancement Washout* ($ACEW = 100 \times (UH_{max} - UH_{10/15min}) / (UH_{max} - UH_{s/c})$), sendo que $RCEW > 40\%$ e $ACEW > 60\%$ são sugestivos de se tratar de um adenoma, quer seja rico ou pobre em lípidos, pois ambos têm a propriedade de captação e eliminação rápidas do agente de contraste ⁶³⁻⁶⁵.

Existem outras técnicas, como a análise de histograma da TC, que tem uma sensibilidade superior à TC não contrastada e como também não utiliza contraste, pode ser útil em doentes com lesão renal ou alergia ao contraste ⁶⁶.

A probabilidade de o incidentaloma ser uma lesão maligna ou funcionante aumenta com o aumento do seu diâmetro, sendo habitualmente sugerido um valor de corte de 4 cm ^{1,4}.

Em relação aos feocromocitomas, eles apresentam-se de modo bastante variável na TC, podendo mimetizar diversas lesões benignas ou malignas,

nomeadamente por poderem conter gordura e pela ávida captação de contraste mas com eliminação de modo inconsistente. O diâmetro médio é de 5 cm e a atenuação é geralmente >10UH. À medida que o seu diâmetro aumenta, maior a probabilidade de serem heterogéneos, com degeneração quística/necrose/hemorragia ^{67,68}.

O carcinoma adrenocortical é frequentemente volumoso no momento do diagnóstico (diâmetro médio de 9 cm), sobretudo se sintomático. Tem margens irregulares e aspeto heterogéneo com áreas necróticas e hemorrágicas. Cerca de 30% pode apresentar calcificações. Com injeção de contraste, a captação é sobretudo periférica devido à necrose central. O valor da atenuação é usualmente superior a 10 UH ^{27,69}.

As metástases têm maior tendência a serem bilaterais, de tamanho variável (mediana de 3 cm), margens irregulares, atenuação > 20 UH e aspeto heterogéneo ^{27,70}.

Na TC o mielolipoma revela-se como uma massa de atenuação mista, com áreas de densidade de gordura macroscópica e áreas de densidade superior correspondentes aos elementos hematopoiéticos ⁷¹.

Os quistos são identificáveis pela sua parede com ou sem calcificações, conteúdo com atenuação normalmente < 20 UH e podem ter septações no seu interior²⁶.

Ressonância Magnética (RM)

A RM tem a vantagem em relação à TC de não utilizar radiação ionizante ou contraste iodado, o que torna esta técnica uma ferramenta importante em doentes alérgicos a contraste iodado, com disfunção renal, grávidas e crianças ⁷².

A técnica mais usada na destrição entre lesões benignas e malignas é o desvio químico (do inglês, *chemical shift*), baseado na diferença entre as vibrações, no interior de um campo magnético forte, dos prótons das moléculas de água e de lípidos ⁶¹.

Assim, as lesões ricas em lípidos perdem sinal nas imagens fora de fase comparativamente às imagens em fase, identificando assim os adenomas ricos em lípidos, com eficácia equivalente à TC. Os métodos que quantificam esta perda de sinal como o *adrenal-to-spleen ratio* (ASR) e o *signal-intensity index* (SII) são superiores à avaliação qualitativa. Para a caracterização dos adenomas pobres em lípidos (sobretudo se mais de 20 UH), a TC com contraste revelou-se superior à RMN ⁷²⁻⁷⁴.

As imagens de difusão não parecem ser úteis na distinção entre lesões malignas e benignas ⁷⁵. A administração de contraste de gadolínio parece útil em diferenciar os adenomas pobres em lípidos (os quais a técnica de desvio químico não deteta adequadamente) de outros tipos de lesões, pois os adenomas mostram captação e

eliminação rápidas do contraste bem como realce homogêneo, ao contrário dos não-adenomas que têm captação do contraste de forma mais intensa mas essa captação e a eliminação são também mais lentas e com padrão mais heterogêneo ^{76,77}.

Os adenomas, nas imagens em T2, têm sinal hipo ou isointenso em relação ao fígado ou músculo esquelético ⁷⁸. Os mielolipomas, devido à gordura que contêm, revelam perda de sinal nas imagens de supressão de gordura, com persistência do sinal nas regiões com elementos hematopoiéticos ou hemorragia ⁷¹. Assim como na TC, os feocromocitomas têm aspeto muito variável, nomeadamente pela possível presença de necrose, hemorragia ou gordura ⁶⁸. Os carcinomas adrenocorticais têm também um aspeto heterogêneo, apresentando habitualmente sinal isointenso em relação ao parênquima hepático normal em T1 e hipersinal em T2 ⁶⁹. Os quistos têm hiposinal em T1, hipersinal em T2 e não captam contraste ²⁶.

A espectroscopia por RM parece permitir a diferenciação entre diferentes tipos de lesões da SR, mas esta técnica ainda está em debate ^{79,80}.

Medicina Nuclear

A tomografia de emissão de positrões (TEP), frequentemente combinada com a TC (na sigla inglesa, PET/CT), utiliza radiofármacos que são captados por determinadas células, permitindo assim marcá-las imagiologicamente. O radiofármaco mais frequentemente utilizado é a fluoro-desoxiglicose (¹⁸F-FDG) que entra para as células de forma semelhante à glicose mas que, após ser fosforilada, não sofre mais metabolização, ficando assim retida no interior das células. Portanto, células com metabolismo aumentado, como as células malignas, captam não só mais glicose como também este radiofármaco seu análogo, tornando então os cancros visíveis imagiologicamente a 3 dimensões ¹. Infecções como tuberculose ⁸¹ ou criptococose ⁸², hemorragia ⁸³, hiperplasia da SR, alguns adenomas (sobretudo os produtores de cortisol)⁸⁴ e raros mielolipomas⁸⁵ podem gerar falsos positivos.

A avaliação da captação do radiofármaco por determinada lesão pode ser feita de modo qualitativo ou quantitativo utilizando medidas como *standardized uptake value* (SUV; compara a intensidade da captação do radiofármaco por um determinado tecido com a captação média do corpo inteiro) ou *standardized uptake ratio* (SUR; $SUV_{SR} \div SUV_{fígado}$). A ¹⁸F-FDG - TEP mostrou alta sensibilidade (97%) e especificidade (91%) na distinção entre lesões adrenais benignas e malignas. A combinação da TEP com a TC permite melhorar a resolução espacial e também se mostrou altamente sensível e específica ^{1,86,87}.

Dentro das técnicas de Medicina Nuclear, a utilização de outros radiofármacos como $^{123/131}\text{I}$ -MIBG, ^{111}In -pentetretotido, ^{18}F -DOPA ou ^{18}F -fluorodopamina permitem a deteção de feocromocitoma e suas metástases ^{68,88}. O ^{11}C -metomidato permite detetar os tumores da SR que têm origem cortical e a sua captação é superior nos tumores funcionantes (sobretudo nos produtores de aldosterona) e nos carcinomas adrenocorticais ^{54,88,89}. Derivados radiomarcados do colesterol como o ^{131}I -iodometil-norcolesterol são por vezes utilizados para identificar tumores corticais funcionantes ⁹⁰.

Biópsia

A biópsia imagiológicamente guiada da(s) lesão(ões) da SR é apenas indicada quando há história pessoal de cancro extra-adrenal, o incidentaloma não é funcionante (importante sobretudo a exclusão de feocromocitoma pois a biópsia deste pode causar crise adrenérgica ⁹¹), as características imagiológicas não são conclusivamente benignas e a orientação do doente será diferente consoante a histologia do tumor ¹.

Estes critérios aplicam-se sobretudo aos doentes com suspeita de metastização adrenal pois, nomeadamente para o carcinoma adrenocortical, a biópsia mostrou-se pouco útil, não altera a sobrevida e tem riscos como a metastização ao longo do percurso da agulha ^{92,93}.

Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica deve ser individualizada, com base nas características das massas encontradas e do doente em questão (ver Figura 2).

O tratamento recomendado para os doentes com tumor(es) da SR unilateral(ais) funcionante(s) com excesso hormonal clinicamente significativo é a adrenalectomia laparoscópica, assim como para lesão(ões) suspeitas de malignidade ou feocromocitomas inferiores a 6 cm de diâmetro e sem sinais de invasão local. Se suspeita de tumor maligno com sinais de invasão local, deve ser realizada adrenalectomia laparotômica.

Nos casos de incidentalomas da SR assintomáticos, não funcionantes e com características imagiológicas claramente benignas (densidade < 10 UH, RCEW>40% e ACEW>60%, perda de sinal nas imagens fora de fase na técnica de desvio químico, captação de ¹⁸F-FDG na TEP inferior à do fígado) e diâmetro inferior a 4 cm, a cirurgia está contraindicada. A abordagem a tumores com características de benignidade mas diâmetro superior a 4 cm é controversa.

A adrenalectomia nos casos de hiperaldosteronismo permite reverter a hipocaliemia e melhorar o controlo da HTA ⁵⁰. O tratamento cirúrgico da síndrome de Cushing reverte diversas alterações mas frequentemente não ocorre normalização completa, por exemplo, da densidade óssea, função cognitiva e qualidade de vida. Nos doentes com hipercortisolismo subclínico, a abordagem terapêutica é controversa, nomeadamente a escolha entre cirurgia e tratamento médico das comorbilidades, devendo a atuação ser ponderada com base na idade e estado geral do doente, no grau de excesso de cortisol, presença de comorbilidades possivelmente relacionadas com o hipercortisolismo e a preferência do doente ^{1,38}.

Nos casos de PSAC com ou sem comorbilidades atribuíveis ao excesso de cortisol e nos casos de SAC sem comorbilidades, a cirurgia raramente é realizada. Quando há SAC e comorbilidades, a cirurgia é frequentemente efetuada ¹.

Deve ser realizada, nos doentes com PSAC ou SAC, reposição glicocorticoide com hidrocortisona intra e pós-operatoriamente, com desmame controlado de forma a permitir o restabelecimento do normal funcionamento do eixo HHS ¹.

Quanto ao feocromocitoma, entre 10 a 14 dias antes de cirurgia, o doente deve fazer bloqueio α -adrenérgico (por exemplo, com doxazosina) de modo a prevenir complicações cardiovasculares (como crises hipertensivas) durante a cirurgia. Pode ser adicionado bloqueador dos canais de cálcio para atingir controlo tensional adequado.

Se ocorrer desenvolvimento de taquicardia, β -bloqueadores podem ser administrados mas apenas após pelo menos 3 dias de bloqueio α . Concomitantemente, deve instituir-se aumento da ingestão hídrica e a dieta deve ser rica em sódio para evitar hipotensão pós-operatória ³.

Também nos casos de hiperaldosteronismo, antes da realização da cirurgia é necessário controlar a HTA e a hipocaliemia. Após a operação, o suplemento de potássio e o antagonista mineralocorticoide devem ser suspensos, e restante medicação antihipertensora, se existente, deve ser ajustada. Para evitar hipercalemia nas semanas seguintes à cirurgia, e até ao córtex da SR contralateral recuperar da supressão a que esteve sujeito, o doente deve fazer uma dieta rica em sódio e pode ser necessário administrar análogos mineralocorticoides como a fludrocortisona ⁵⁰.

Para doentes com hiperaldosteronismo não candidatos a cirurgia (doença bilateral) ou que a recusam, deve ser realizado tratamento com antagonista da aldosterona (a espironolactona em 1ª linha, epleronona em 2ª) ⁵⁰.

Após a cirurgia de ressecção do carcinoma adrenocortical, está recomendado na maioria dos doentes a realização de terapia adjuvante com mitotano devido ao elevado risco de recorrência. Radioterapia do leito cirúrgico está recomendada quando a ressecção é histologicamente incompleta (R1). No caso de recorrência ou doença metastizada não abordáveis cirurgicamente, o tratamento recomendado é mitotano possivelmente combinado com citotóxicos. A radioterapia paliativa pode ser útil nas lesões metastáticas sintomáticas ⁵³.

Quando há doença bilateral, pode ser tentada cirurgia poupadora da função cortical da SR. Nos casos de feocromocitomas bilaterais ou em doentes só com uma glândula, pode ser realizada adrenalectomia parcial. Na presença de síndrome de Cushing, pode ser considerada em casos selecionados, a exérese cirúrgica da SR com a lesão dominante ^{1,3}.

Seguimento

O risco da progressão de tumores não funcionantes com características imagiológicas benignas para tumores funcionantes ou malignos é bastante baixo ^{1,94}.

Assim, tumor com menos de 4 cm de diâmetro e com características imagiológicas benignas não têm indicação para seguimento imagiológico. Incidentalomas não funcionantes não têm indicação para avaliação hormonal periódica a não ser que surja clínica sugestiva de hipersecreção hormonal ¹.

Se a avaliação imagiológica revela um tumor de características indeterminadas mas não é efetuada remoção cirúrgica, então após 6 a 12 meses deve ser realizado uma TC ou RM. Se ocorrer crescimento > 20% e um aumento do diâmetro máximo ≥ 5mm, deve ser realizada cirurgia. Se ocorrer crescimento inferior a estes valores de corte, o exame imagiológico deve ser repetido novamente após 6 a 12 meses ¹.

Nos doentes com PSAC ou SAC sem síndrome de Cushing evidente, deve ser realizada avaliação clínica anual das possíveis comorbilidades decorrentes do excesso de cortisol ¹.

Quanto ao feocromocitoma, 2 a 4 semanas após a adrenalectomia, deve ser realizada a determinação das metanefrinas plasmáticas ou urinárias de modo a detetar presença de doença residual. Depois está indicado manter esta vigilância analítica anual para detetar recorrência da doença ou metastização ³.

Também após a adrenalectomia por hiperaldosteronismo é necessário medir a aldosterona e renina plasmáticas para confirmar resposta bioquímica ⁵⁰.

Nos casos de cirurgia por carcinoma adrenocortical, deve ser realizada trimestralmente TC toracoabdominal durante pelo menos 2 anos, com intervalos crescentes entre exames até atingir 10 anos de seguimento. Também está indicada a monitorização dos níveis de hormonas que o tumor produzia ⁵³.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 69 anos. Natural de Arouca e residente no Porto. Empregado de balcão num café.

Sem antecedentes familiares de relevo. Antecedentes pessoais de HTA, dislipidemia, cardiopatia isquémica (cateterismo de 2004 revelou estenose crítica da artéria descendente anterior, tendo sido colocado stent; ecocardiograma transtorácico de 2011 documentou FEVE de 45%), fibrilação auricular com ritmo ventricular lento (detetado em Holter de 2017) com implantação de pacemaker, aneurisma da aorta ascendente com cerca de 49 mm, e patologia osteoarticular degenerativa difusa.

Tem como medicação habitual AAS 100mg, perindopril 4 mg, amlodipina 10 mg, furosemida 40 mg, espironolactona 12,5 mg, atenolol 100mg + clortadilona 25mg, mononitrato de isossorbida 60 mg e sinvastatina 40 mg. Refere alergia ao alopurinol.

O doente foi referenciado para Endocrinologia por incidentaloma da SR descoberto no decorrer da realização de uma TC torácica em Abril de 2014 para estudo da aorta, que documentou no corpo da glândula suprarrenal direita um nódulo com 16mm, no braço interno um outro com 21mm e na glândula suprarrenal esquerda no seu corpo um nódulo ovalado medindo 18mm e no seu braço externo um outro nódulo com 15mm (ver Figura 3).

Na consulta de Endocrinologia ocorrida em Maio de 2015, doente sem clínica sugestiva de patologia da SR (nega palpitações, dor torácica ou abdominal, cefaleias, alterações visuais, equimoses fáceis, estrias vinosas e aumento recente do peso).

Ao exame objetivo, fácies incaracterístico com idade aparente correspondente à idade real e distribuição pilosa adequada à idade e género. Sem áreas de acantose nigricans, estrias vinosas ou sinais de fragilidade cutânea. PA 130/80 mmHg. Obesidade de predomínio abdominal (peso: 86,4kg; altura: 1,64m; IMC: 32,4kg/m²; perímetro abdominal: 116 cm).

Realizada TC abdominal em Novembro de 2015, revelando os nódulos já descritos, que mantêm as suas dimensões. Todos os nódulos à exceção do que se localiza no braço externo da SR esquerda têm valores de densidade espontâneos inferiores a 10 UH sugerindo lesões benignas do tipo adenomas. O nódulo do braço externo da SR esquerda é espontaneamente levemente hiperdenso e exhibe captação do produto de contraste endovenoso de forma relativamente homogénea.

Pedido estudo analítico (ver Tabela III), evidenciando cortisol após 1 mg de dexametasona de 3,8 µg/dL (análise repetida com resultado igual), ACTH suprimida,

ligeiro aumento da metanefrina plasmática e da normetanefrina urinária, sem hipocaliemia e RAR normal. Sem outras alterações de relevo.

Neste contexto da ligeira elevação das metanefrinas, pedida cintigrafia com ¹²³I-MIBG, em Abril de 2016, sem focos de fixação anómala do radiofármaco.

TC CE realizado em 2017 para estudo de síncope revelou volumosa lesão expansiva centrada no corpo do esfenoide, causando alargamento da sela turca. Estudo hormonal hipofisário pré-cirúrgico normal. Efetuada exérese cirúrgica da lesão, que se confirmou histologicamente ser um macroadenoma da hipófise com baixo índice de proliferação (< 3%) e que marca positivamente para ACTH.

O doente ficou em consulta para vigilância clínica.

Discussão

Os incidentalomas da SR são achados acidentais no decorrer do estudo de patologias/queixas aparentemente não relacionadas com essa glândula. Como se vê no caso clínico, estamos perante verdadeiros incidentalomas descobertos nos cortes inferiores de uma TC torácica para estudo da aorta.

Após a descoberta de incidentaloma(s) da SR segue-se a avaliação da funcionalidade e do risco de malignidade. Primeiramente, é necessário colher uma história clínica e realizar um exame físico focados nas possíveis manifestações de excesso hormonal ou de doença maligna. Neste doente verifica-se a presença de fatores de risco cardiovascular e doença cardíaca já conhecidos, não apresentando sinais ou sintomas sugestivos de síndrome de Cushing clássica ou de feocromocitoma.

Seguidamente, neste doente, o exame de 1ª linha para aferição do risco de malignidade, a TC, revelou nódulos bilaterais com < 4 cm de diâmetro e com densidade < 10 UH, o que é sugestivo de adenoma. Um nódulo de 1,5 cm era espontaneamente levemente hiperdenso, mas com a injeção de contraste revelou captação homogénea, o que sugere também uma lesão benigna. Deveriam ter sido calculados os parâmetros ACEW e RCEW.

Quanto à avaliação funcional, a prova de supressão com 1 mg de dexametasona revelou que o doente tem PSAC pois o valor de cortisol era de 3,8 µg/dL. A repetição desta prova revelou resultados iguais. Foi realizado rastreio de comorbilidades possivelmente associadas ao excesso de cortisol, como DM e avaliado o grau de controlo da HTA e da dislipidemia, para as quais o doente já estava medicado.

É sempre necessário excluir feocromocitoma pela medição das metanefrinas urinárias ou plasmáticas. Os resultados mostraram valores pouco acima do normal (< 3 vezes), sendo então indicada a repetição da análise após a exclusão de fatores interferentes como doença aguda ou alguns fármacos.

Poderiam ser realizados outros testes como a quantificação da cromogranina ou o teste confirmatório de supressão com clonidina. Neste caso, o doente foi submetido a um exame de imagem, a cintigrafia com ¹²³I-MIBG, que não detetou captação sugestiva de feocromocitoma.

Apesar de não haver hipocaliemia, como o doente é hipertenso, tem de ser realizada a determinação do rácio aldosterona/renina, sendo neste caso de 22,5, logo < 57 (pg/mL)/(pg/mL) e, portanto, pouco sugestivo de hiperaldosteronismo. Contudo, deve ter-se em atenção que alguns fármacos que o doente toma como os

antihipertensores perindopril, espironolactona ou amlodipina, podem condicionar resultados falso-negativos.

Devido à presença de adenomas bilaterais, e apesar do restante estudo analítico não o sugerir, segundo as recomendações, deveria também ter sido medida a 17-hidroxiprogesterona sérica, de modo a descartar HAC.

Os adenomas da hipófise são tumores (classificados como microadenomas se diâmetro < 1 cm ou macroadenomas se ≥ 1 cm) que podem ter origem em diferentes tipos celulares hipofisários. Podem ser assintomáticos ou manifestarem-se com sintomas/sinais de excesso hormonal (adenomas funcionantes) ou por efeito de massa com alterações visuais, cefaleias e hipopituitarismo parcial ou total (por lesão da hipófise adjacente) ^{95,96}.

Os adenomas não funcionantes representam entre 15 a 54% dos adenomas da hipófise. Contudo, a maioria deles secreta gonadotrofinas ou suas subunidades e marcam imunohistoquimicamente para β-FSH, β-LH e/ou subunidade α. Com menor frequência, os adenomas não funcionantes podem ser positivos para outros marcadores hipofisários (ou negativo para todos), sendo que a marcação para a ACTH é o mais comum nestes casos (até 20% de todos os adenomas não funcionantes da hipófise) ⁹⁵⁻⁹⁹.

O macroadenoma da hipófise descoberto acidentalmente durante o estudo de síncope (trata-se, portanto, de um incidentaloma da hipófise), de acordo com o estudo analítico hipofisário pré-cirúrgico que era normal, tratava-se dum tumor não funcionante e que não lesava o tecido hipofisário circundante (sem ocorrência de hipopituitarismo). A marcação imunohistoquímica para ACTH revela que se tratava de um adenoma corticotrofo silencioso, não sendo de esperar que condicionasse qualquer alteração endocrinológica neste doente.

Concluindo, este doente apresenta adenomas bilaterais da SR, funcionantes, condicionando hipercortisolismo subclínico (PSAC), com comorbilidades que podem ser atribuídas ao excesso de cortisol. Assim, a cirurgia não é recomendada, sendo adequado o tratamento médico das comorbilidades e vigilância clínica anual.

Anexos

Tabela I - Etiologia e frequência relativa dos incidentalomas da Suprarrenal.

Etiologia	Frequência (%)
Tumor do córtex da GSR	
Adenoma	80
Não funcionante	75
Produtor de cortisol (autonomamente)	12
Produtor de aldosterona	2,5
Hiperplasia nodular	12
Carcinoma adrenocortical	8
Tumor da medula da GSR	
Feocromocitoma	7
Ganglioneuroma	4
Ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, carcinoma	<1
Outros tumores adrenais	
Mielolipoma	8
Lipoma	6
Linfoma, hemangioma, angiomiolipoma, hamartoma, liposarcoma, mioma, fibroma, neurofibroma, teratoma	<1
Metástases	5
Quistos/Pseudoquistos	5
Hematomas	2
Infeções, granulomatose	<1
Massas Pseudo-adrenais (Estômago, Pâncreas, Rim, Fígado, Gânglio, Lesões Vasculares, Artefactos)	5

Adaptado de Barzon et al., 2003 ⁴ e Fassnacht et al., 2016 ¹. Adotada a classificação de Barzon et al. Utilizados os valores medianos de Fassnacht et al. extraídos das séries que incluíram todos os doentes; para o ganglioneuroma, quisto e mielolipoma foram usados os dados das séries cirúrgicas. Na ausência de valores reportados neste último estudo, foi utilizado o valor médio do intervalo de frequências descrito por Barzon et al.

Tabela II - Características clínicas da Síndrome de Cushing.

Orgão/Sistema	Efeitos
Músculo	Fraqueza muscular proximal; <i>wasting</i> das extremidades; redução do volume muscular
Osso	Osteoporose; fraturas múltiplas, nomeadamente vertebrais; necrose avascular da cabeça do fêmur
Pele	Adelgaçamento e fragilização cutâneos; equimoses fáceis; disrupção do tecido colagenoso subcutâneo com formação de estrias vinosas sobretudo no abdómen; dificuldade de cicatrização; hirsutismo; acne
Gordura corporal	Obesidade central; acumulação adiposa troncular, dorsocervical e facial; lipomatose mediastínica
Cardiovascular	HTA; EAM; AVC; doença tromboembólica
Metabólico	DM 2; dislipidemia; hipocaliemia; alcalose; aumento da produção hepática de glicogénio
Reprodutor	Alterações menstruais nas mulheres; diminuição da libido e disfunção sexual nos homens; infertilidade
Imunológico	Função imune alterada; infeções recorrentes
Neuropsiquiátrico	Depressão; labilidade emocional; letargia; ansiedade; insónias; alterações cognitivas e da memória

Adaptado de Wagner-Bartak et al. (2017) ¹⁵

Tabela III – Resultado do estudo analítico do doente

Analito	Valor medido	Valor de referência
Produto: Sangue		
Glicose	107 mg/dL	< 100 mg/dL
Sódio	141 mEq/L	135 – 145 mEq/L
Potássio	4,1 mEq/L	3,5 – 5 mEq/
Colesterol total	119 mg/dL	< 200 mg/dL
Triglicerídeos	52 mg/dL	70 – 150 mg/dL
Metanefrina	525 pmol/L	< 456,3 pmol/L
Normetanefrina	265 pmol/L	< 982,8 pmol/L
Cortisol após 1 mg de dexametasona (análise repetida com resultado igual)	3,8 µg/dL	≤1.8 µg/dL – normal 1.9 - 5 µg/dL – PSAC >5 µg/dL – SAC
Aldosterona	162 pg/mL	1 – 210 pg/mL
Renina ativa	7,2 pg/mL	1 – 60 pg/mL
RAR	22,5	< 57 (pg/mL)/(pg/mL)
ACTH	<5 pg/mL	10 – 60 pg/mL
TSH	1,47 µUI/mL	0,3 – 4,2 µUI/mL
LH	3,8 mUI/mL	1 – 9 mUI/mL
FSH	7 mUI/mL	1 – 13 mIU/mL
GH	0,151 ng/mL	0,01 - 0,97 ng/mL
Prolactina	9,6 ng/mL	4 – 15,2 ng/mL
Produto: Urina de 24h		
Cortisol livre	15 µg/24h	4,3 – 176 µg/24h
Rácio cortisol/creatinina	3,5 nmol/mmol Cr	0,5 – 20 nmol/mmol Cr
Metanefrina	429 nmol/24h	264 – 1729 nmol/24h
Normetanefrina	3185 nmol/24h	480 – 2424 nmol/24h
Ácido vanilmandélico	2,3 mg/24h	1,4 - 6,5 mg/24h
Produto: Saliva		
Cortisol noturno	0,151 µg/dL	0 – 0,208 µg/dL

Figura 1 - Anatomofisiologia da Suprarrenal.

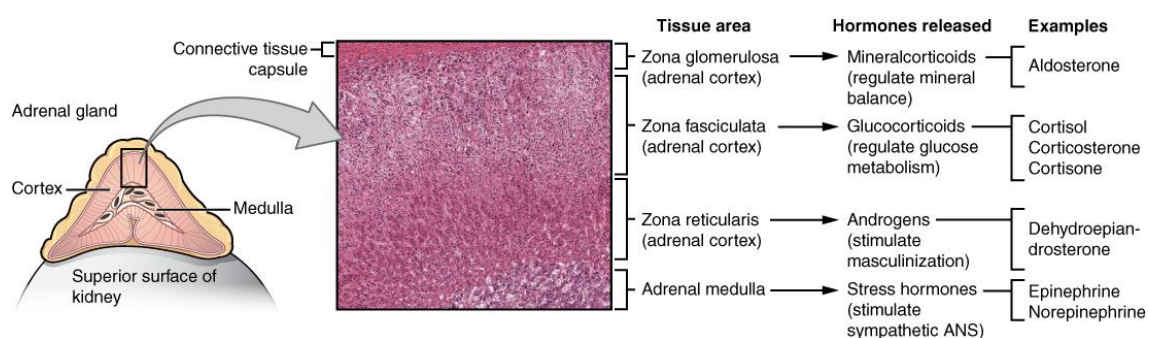
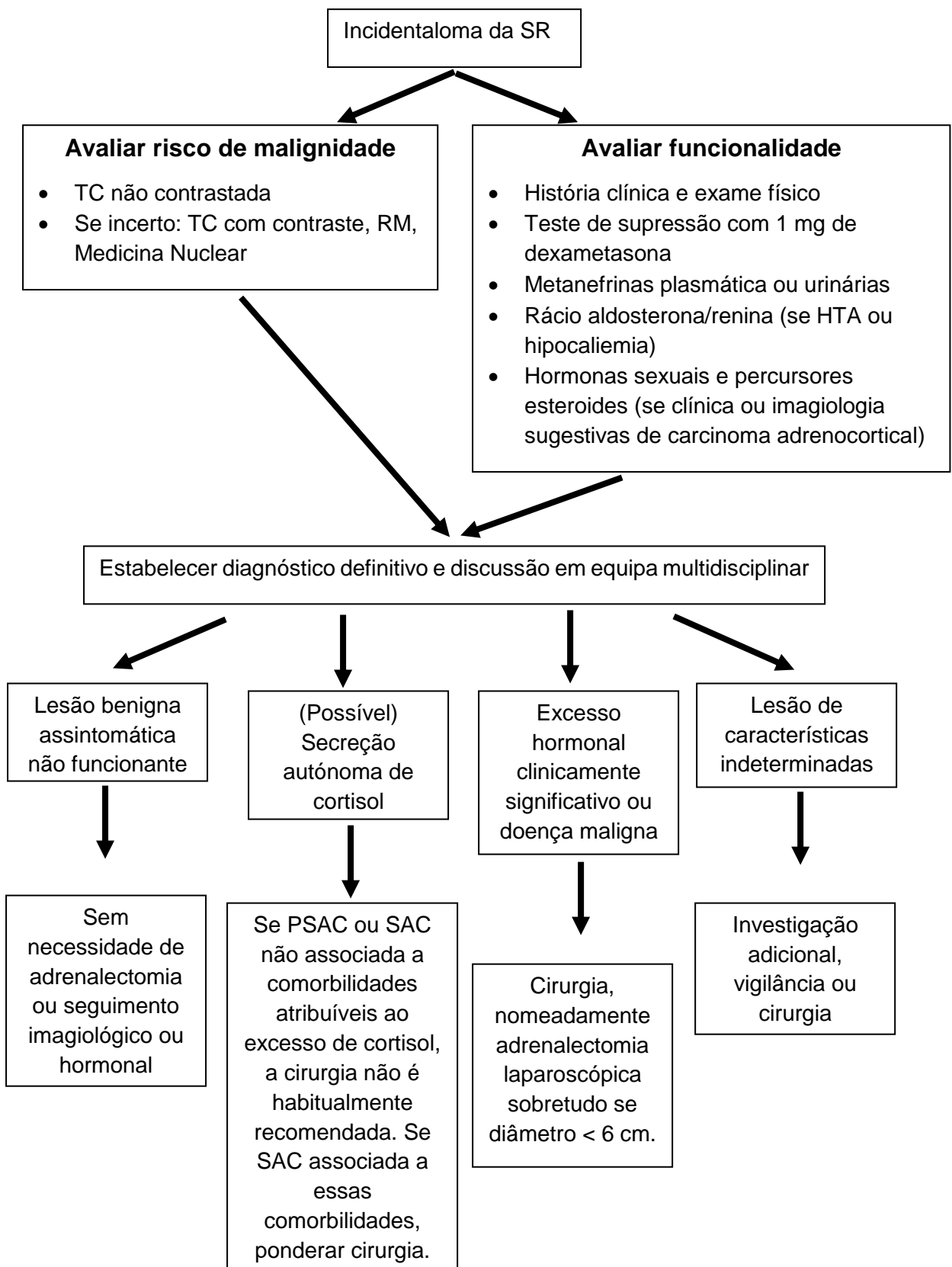


Imagem sob licença CC-BY. Retirada do site:

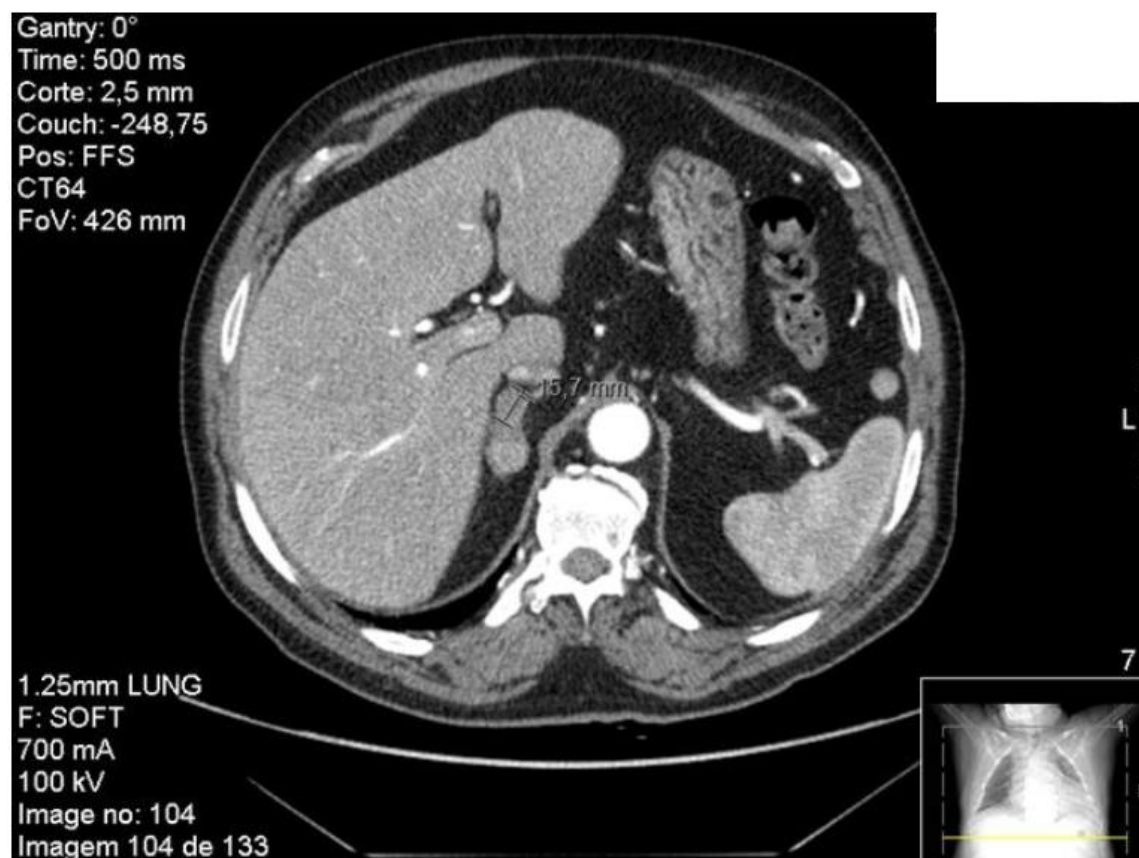
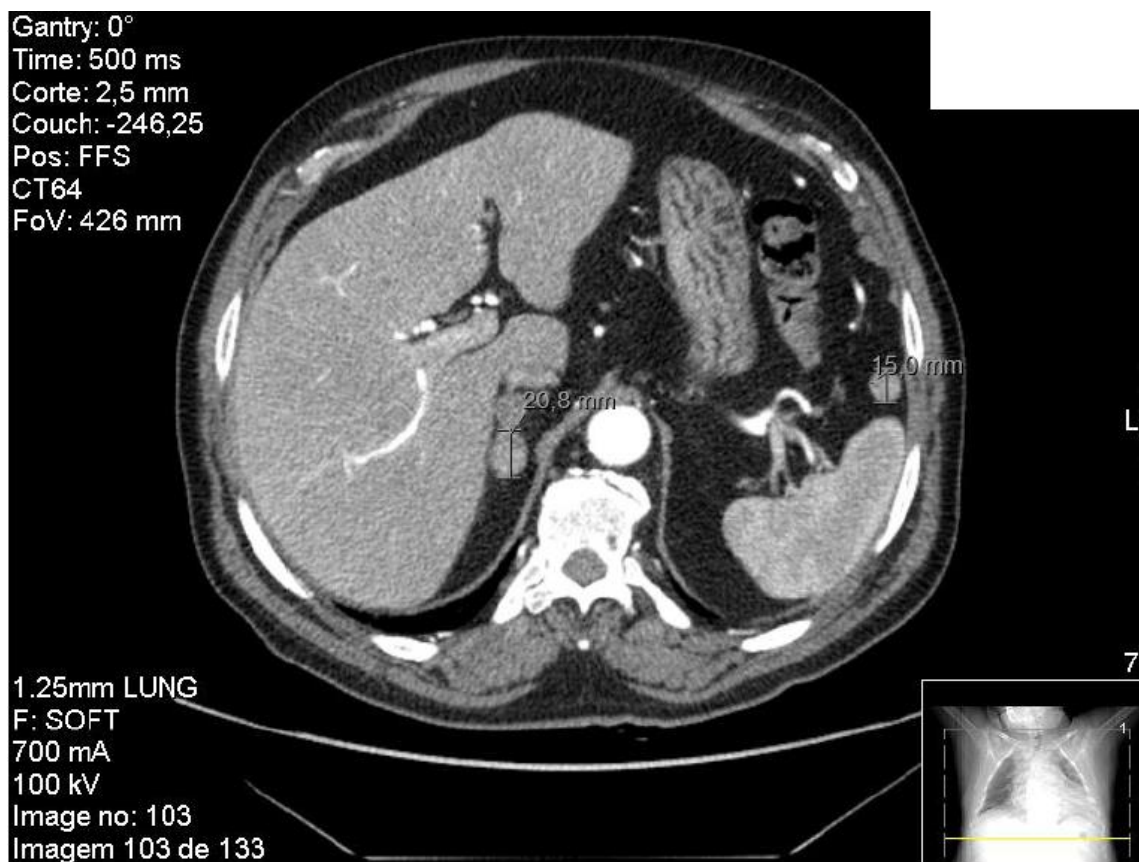
<https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@6.27:kaX2y2XZ@3/The-Adrenal-Glands>

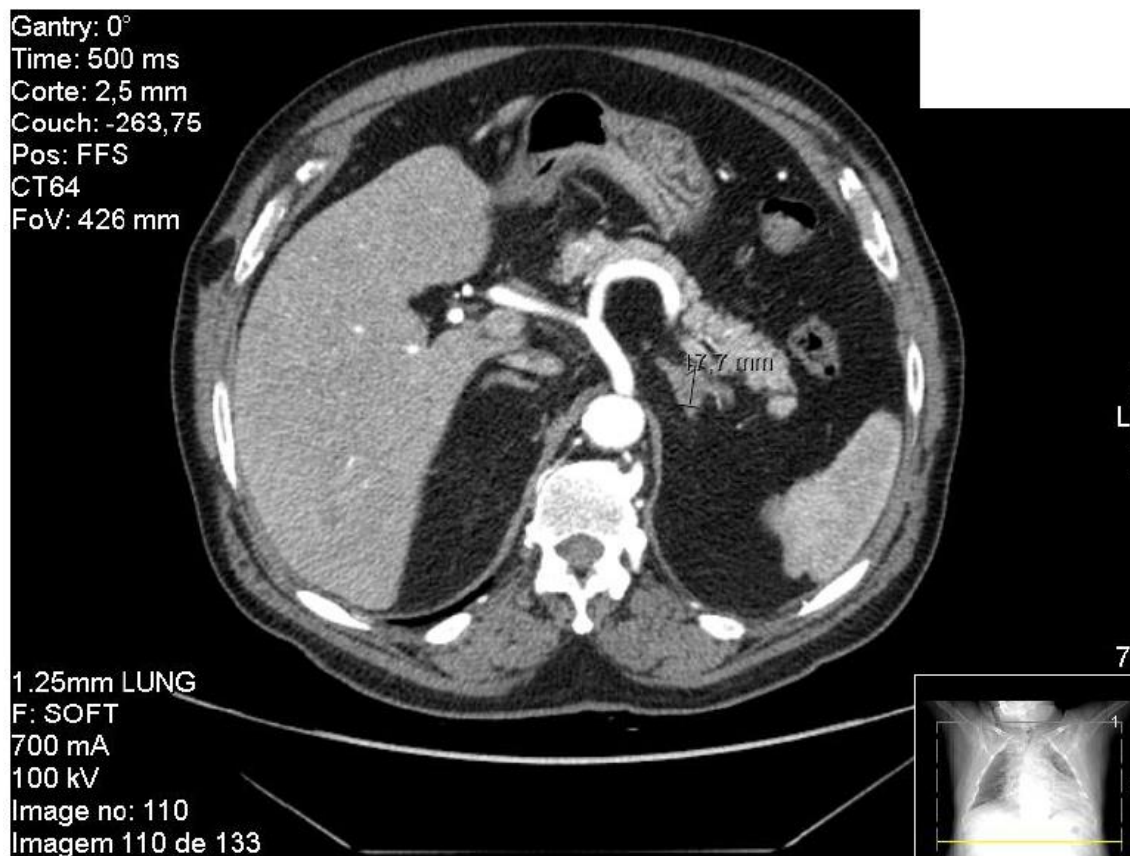
Figura 2 - Algoritmo de abordagem ao incidentaloma da Suprarrenal.



Adaptado de Fassnacht et al., 2016 (1).

Figura 3 - Imagens da TC pulmonar do doente que permitiram identificar os incidentalomas da Suprarrenal.





Bibliografia

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175(2):G1–34.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
3. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915–42.
4. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149(4):273–85.
5. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29(4):298–302.
6. Aso Y, Homma Y. A Survey on Incidental Adrenal Tumors in Japan. *J Urol* 1992;147(6):1478–81.
7. Davenport E, Lang Ping Nam P, Wilson M, Reid A, Aspinall S. Adrenal incidentalomas: management in British district general hospitals. *Postgrad Med J* 2014;90(1065):365.
8. Grossman A, Koren R, Tirosh A, et al. Prevalence and clinical characteristics of adrenal incidentalomas in potential kidney donors. *Endocr Res* 2016;41(2):98–102.
9. Sahni P, Trivedi A, Omer A, Trivedi N. Adrenal incidentalomas: are they being worked up appropriately? *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016;6(5):32913.
10. Becker J, Woloszyn J, Bold R, Campbell MJ. The Adrenal Incidentaloma: An Opportunity to Improve Patient Care. *J Gen Intern Med* 2018;33(3):256–7.
11. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000;163(2):398–407.
12. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309–40.
13. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol* 2013;169(6):891–9.
14. Kotb AF, Atta MA. Unilateral nodular adrenal hyperplasia: Case series. *Afr J Urol* 2016;22(3):175–7.
15. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *Am J Roentgenol* 2017;209(1):19–32.
16. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet* 2017;390(10108):2194–210.

17. Teixeira SR, Elias PCL, Andrade MTS, Melo AF, Elias Junior J. The role of imaging in congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:701–8.
18. Horvath A, Stratakis CA. Unraveling the molecular basis of micronodular adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet] 2008;15(3). Available from: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Fulltext/2008/06000/Unraveling_the_molecular_basis_of_micronodular.3.aspx
19. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet* 2005;366(9486):665–75.
20. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5):G1–10.
21. Abrams Herbert L., Spiro Robert, Goldstein Norman. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 2006;3(1):74–85.
22. Lenert JT, Barnett CC, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* 2001;130(6):1060–7.
23. Lam K.-Y., Lo C.-Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(1):95–101.
24. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am J Roentgenol* 2008;190(5):1163–8.
25. Nabi J, Rafiq D, Authoy FN, Sofi GN. Incidental detection of adrenal myelolipoma: a case report and review of literature. *Case Rep Urol* 2013;2013:789481.
26. Ricci Z, Chernyak V, Hsu K, et al. Adrenal Cysts: Natural History by Long-Term Imaging Follow-Up. *Am J Roentgenol* 2013;201(5):1009–16.
27. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med* 2007;356(6):601–10.
28. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism: An Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3207–14.
29. Morelli Valentina, Eller-Vainicher Cristina, Salcuni Antonio Stefano, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2011;26(8):1816–21.
30. Eller-Vainicher Cristina, Morelli Valentina, Ulivieri Fabio Massimo, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res* 2012;27(10):2223–30.

31. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2012;166(4):669–77.
32. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma: Clinical and Biochemical Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1440–8.
33. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with Subclinical Cushing's Syndrome due to Adrenal Adenoma Have Increased Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4872–8.
34. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-Term Follow-Up in Adrenal Incidentalomas: An Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):827–34.
35. Yener Serkan, Baris Mustafa, Peker Ahmet, Demir Omer, Ozgen Basak, Secil Mustafa. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and increased visceral fat accumulation during follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(5):425–32.
36. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a Marker for Increased Mortality in Patients with Incidental Adrenocortical Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4462–70.
37. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):396–405.
38. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526–40.
39. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2014;171(1):37–45.
40. Ognjanović Sanja, Macut Djuro, Petakov Milan, et al. The Occurrence of Subclinical Hypercortisolism and Osteoporosis in Patients with Incidentally Discovered Unilateral and Bilateral Adrenal Tumors. *J Med Biochem* 2016;35(4):401.
41. Lopez D, Luque-Fernandez M, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: A cohort study. *Ann Intern Med* 2016;165(8):533–42.
42. Cansu GB, Sari R, Yilmaz N, Ozdem S, Cubuk M. Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Nonfunctional Adrenal Incidentaloma Patients without Traditional Cardiovascular Risk Factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2017;125(1):57–63.
43. Arruda M, Mello Ribeiro Cavallari E, Pessoa de Paula M, et al. The presence of nonfunctioning adrenal incidentalomas increases arterial hypertension frequency and

- severity, and is associated with cortisol levels after dexamethasone suppression test. *J Hum Hypertens* 2017;32(1):3–11.
44. Imga NN, Ucar Elalmis O, Muslum Tuna M, et al. The Relationship Between Increased Epicardial Fat Thickness and Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Nonfunctional Adrenal Incidentaloma. *Int J Endocrinol Metab* 2016;14(3):e37635.
 45. Imga NN, Elalmis OU, Tuna MM, et al. Comparison of echocardiographic findings in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas. *Kaohsiung J Med Sci* 2017;33(6):295–301.
 46. Akkan T, Altay M, Ünsal Y, Dağdeviren M, Beyan E. Nonfunctioning adrenal incidentaloma affecting central blood pressure and arterial stiffness parameters. *Endocrine* 2017;58(3):513–20.
 47. Peppas M, Boutati E, Koliaki C, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism* 2010;59(10):1435–41.
 48. Androulakis IJ, Kaltsas GA, Kollias GE, et al. Patients With Apparently Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas May Be at Increased Cardiovascular Risk Due to Excessive Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):2754–62.
 49. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(1):41–50.
 50. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889–916.
 51. Corbin F, Douville P, Lebel M. Active renin mass concentration to determine aldosterone-to-renin ratio in screening for primary aldosteronism. *Int J Nephrol Renov Dis* 2011;4:115–20.
 52. Li X, Goswami R, Yang S, Li Q. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(3):1470320316657450.
 53. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Disord Adrenal Gland* 2009;23(2):273–89.
 54. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the Sensitivity and Specificity of 11C-Metomidate Positron Emission Tomography (PET)-CT for Lateralizing Aldosterone Secretion by Conn's Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):100–9.
 55. Yener Serkan, Secil Mustafa, Demir Omer, Ozgen Saydam Basak, Yorukoglu Kutsal. Chemical shift magnetic resonance imaging could predict subclinical cortisol production from an incidentally discovered adrenal mass. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet] 2018 [cited 2018 May 13];0(0). Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.13587>

56. Trojan J, Schwarz W, Sarrazin C, Thalhammer A, Vogl TJ, Dietrich CF. Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 2002;23(2):96–100.
57. Ghiatas AA, Chopra S, Schnitker JB. Is sonographic flow imaging useful in the differential diagnosis of adrenal masses? *Br J Radiol* 1996;69(827):1005–8.
58. Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP, et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 2010;31(2):163–8.
59. Friedrich-Rust M, Schneider G, Bohle RM, et al. Contrast-Enhanced Sonography of Adrenal Masses: Differentiation of Adenomas and Nonadenomatous Lesions. *Am J Roentgenol* 2008;191(6):1852–60.
60. Friedrich-Rust M, Glasemann T, Polta A, et al. Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 2011;32(5):460–71.
61. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996;200(3):743–7.
62. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998;171(1):201–4.
63. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed Enhanced CT of Lipid-Poor Adrenal Adenomas. *Am J Roentgenol* 2000;175(5):1411–5.
64. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical Carcinomas and Adrenal Pheochromocytomas: Mass and Enhancement Loss Evaluation at Delayed Contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234(2):479–85.
65. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal Masses: Characterization with Combined Unenhanced and Delayed Enhanced CT. *Radiology* 2002;222(3):629–33.
66. Halefoglu AM, Bas N, Yasar A, Basak M. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: A prospective study. *PETCT - Imaging Chall* 2010;73(3):643–51.
67. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, et al. Low-Density Pheochromocytoma on CT: A Mimicker of Adrenal Adenoma. *Am J Roentgenol* 2003;181(6):1663–8.
68. Leung K, Stamm M, Raja A, Low G. Pheochromocytoma: The Range of Appearances on Ultrasound, CT, MRI, and Functional Imaging. *Am J Roentgenol* 2013;200(2):370–8.
69. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical Carcinoma: The Range of Appearances on CT and MRI. *Am J Roentgenol* 2011;196(6):W706–14.
70. Lee JH, Kim EK, Hong AR, et al. Radiographic Characteristics of Adrenal Masses in Oncologic Patients. *Endocrinol Metab* 2016;31(1):147–52.
71. Rao P, Kenney PJ, Wagner BJ, Davidson AJ. Imaging and pathologic features of myelolipoma. *RadioGraphics* 1997;17(6):1373–85.

72. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of Unenhanced CT and Chemical Shift MRI in Evaluating Lipid-Rich Adrenal Adenomas. *Am J Roentgenol* 2004;183(1):215–9.
73. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of Lipid-Poor Adrenal Adenoma: Chemical-Shift MRI and Washout CT. *Am J Roentgenol* 2014;202(5):1043–50.
74. Koo HJ, Choi HJ, Kim HJ, Kim S-O, Cho K-S. The value of 15-minute delayed contrast-enhanced CT to differentiate hyperattenuating adrenal masses compared with chemical shift MR imaging. *Eur Radiol* 2014;24(6):1410–20.
75. Miller FH, Wang Y, McCarthy RJ, et al. Utility of Diffusion-Weighted MRI in Characterization of Adrenal Lesions. *Am J Roentgenol* 2010;194(2):W179–85.
76. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. *3 Tesla MR* 2008;65(1):154–62.
77. Rodacki K, Ramalho M, Dale BM, et al. Combined Chemical Shift Imaging With Early Dynamic Serial Gadolinium-Enhanced MRI in the Characterization of Adrenal Lesions. *Am J Roentgenol* 2014;203(1):99–106.
78. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *Am J Roentgenol* 2017;208(6):1206–17.
79. Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, et al. Adrenal Masses: Characterization with in Vivo Proton MR Spectroscopy—Initial Experience. *Radiology* 2007;245(3):788–97.
80. Boesch C, Vermathen P, Kreis R. Insufficient Spectral Quality to Draw Conclusions. *Radiology* 2009;250(3):955–6.
81. Roudaut N, Malecot J-M, Dupont E, et al. Adrenal Tuberculosis Revealed by FDG PET. *Clin Nucl Med* [Internet] 2008;33(11). Available from: https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2008/11000/Adrenal_Tuberculosis_Revealed_by_FDG_PET.28.aspx
82. Zhou J, Lv J, Pan Y, Xie J, Zhang Y. Unilateral Adrenal Cryptococcosis on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* [Internet] 2017;42(7). Available from: https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2017/07000/Unilateral_Adrenal_Cryptococcosis_on_FDG_PET_CT.21.aspx
83. Joseph UA, Barron BJ, Wan DQ. 18F-Fluorodeoxy glucose (FDG) uptake in nontraumatic bilateral adrenal hemorrhage secondary to heparin-associated thrombocytopenia syndrome (HATS)—a case report. *Clin Imaging* 2007;31(2):137–40.
84. Patel D, Gara SK, Ellis RJ, et al. FDG PET/CT Scan and Functional Adrenal Tumors: A Pilot Study for Lateralization. *World J Surg* 2016;40(3):683–9.
85. Castinetti F, Verschueren A, Cassagneau P, et al. Adrenal Myelolipoma: An Unusual Cause of Bilateral Highly 18F-FDG-Avid Adrenal Masses. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2577–8.

86. Boland GWL, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the Characterization of Adrenal Masses in Patients with Cancer: Qualitative Versus Quantitative Accuracy in 150 Consecutive Patients. *Am J Roentgenol* 2009;192(4):956–62.
87. Boland GWL, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of Adrenal Masses by Using FDG PET: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Performance. *Radiology* 2011;259(1):117–26.
88. Sundin A. Adrenal Molecular Imaging. *Front Horm Res* 2016;45:70–9.
89. Hennings J, Lindhe Ö, Bergström M, Långström B, Sundin A, Hellman P. [11C]Metomidate Positron Emission Tomography of Adrenocortical Tumors in Correlation with Histopathological Findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1410–4.
90. Wong KK, Komissarova M, Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal Cortical Imaging With I-131 NP-59 SPECT-CT. *Clin Nucl Med* [Internet] 2010;35(11). Available from: https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2010/11000/Adrenal_Cortical_Imaging_With_I_131_NP_59_SPECT_CT.5.aspx
91. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: Potential for disaster. *Surgery* 2009;146(6):1158–66.
92. Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175(2):R65–80.
93. Williams A, Hammer GD, Else T. Transcutaneous Biopsy of Adrenocortical Carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2014;170(6):829–35.
94. Schalin-Jäntti C, Raade M, Hämäläinen E, Sane T. A 5-Year Prospective Follow-Up Study of Lipid-Rich Adrenal Incidentalomas: No Tumor Growth or Development of Hormonal Hypersecretion. *Endocrinol Metab* 2015;30(4):481–7.
95. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA* 2017;317(5):516–24.
96. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):203–16.
97. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Consens Société Fr D'Endocrinologie* 2015;76(3):239–47.
98. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Pituit Tumours* 2009;23(5):625–38.
99. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 2018;21(2):183–93.